

ANNEE 1969

1970

THESE

N^o

95

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

P A R

Nadine WEISS

Née le 15 Avril 1939 à St GERMAIN et LAYE (S. en O.)

Externe des Hôpitaux de Paris

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE : ... 1970 ...

LE CHORIO-CARCINOME INTRA-THORACIQUE

CHEZ L'HOMME.

A propos d'une observation personnelle.

Président : Mr. R. KOURILSKY, Professeur.

ANNEE 1969

THESE

N^o

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

P A R

Nadine WEISS

Née le 15 Avril 1939 à St GERMAIN et LAYE (S. en O.)

Externe des Hôpitaux de Paris

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE :

LE CHORIO-CARCINOME INTRA-THORACIQUE

CHEZ L'HOMME.

A propos d'une observation personnelle.

Président : Mr. R. KOURILSKY, Professeur.



1^{er}/3/1968

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Alajouanine (T.), Bénard (H.), Bernard (E.), Binet (L.), Bulliard (H.), Cathala (J.), Chabrol (E.), Chailley-Bert (P.), Cheymol (J.), Coste (F.), Debré (R.), Dechaume (M.), Galliard (H.), Gaudard d'Allaines (F. de), Gennes (L. de), Giroud (A.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Lacomme (M.), Lamy (M.), Laroche (G.), Lelong (M.), Lévy (M^{lle} J.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Maduro (R.), Marchal (G.), Mathieu (P.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulonguet (P.), Pasteur Valléry-Radot, Petit-Dutaillis (D.), Piédelièvre (R.), Quénu (J.), Renard (G.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.), Turpin (R.), Verne (J.).

DOYEN Georges BROUET
1^{er} ASSESSEUR Daniel BARGETON
2^e ASSESSEUR Jean GOSSET

A. — CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

	MM.
Anatomie	DELMAS (A.)
—	HUARD (P.)
à titre personnel	CABROL (Ch.)
— —	OLIVIER (G.)
Anatomie et Cytologie pathologiques	DELARUE (J.)
à titre personnel	NEZELOF (Ch.)
— —	ORCEL (L.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.)
— —	DESGREZ (P.)
— —	POLONOVSKI (J.)
Chimie Pathologique	SCHAPIRA (G.)
à titre personnel	CARTIER (P.)
— —	DREYFUS (J.-Cl.)
Biologie médicale (à titre personnel)	BOURLIÈRE (F.)
— —	HARTMANN (L.)
Biophysique médicale	BUGNARD (L.)
— —	DJOURNO (A.)
— —	DOGNON (A.)
à titre personnel	KELLERSHOHN (L.)
— —	GOUGEROT (L.)
— —	ROUCAYROL (J.-Cl.)
Cancérologie expérimentale	MATHÉ (G.)
Génétique fondamentale	LEJEUNE (J.)
Histologie et Embryologie	COUJARD (R.)
— —	TUCHMANN-DUPLESSIS (H.)
à titre personnel	RACADOT (J.)
Microbiologie	FASQUELLE (R.)
Bactériologie et Virologie	TOURNIER (P.)
à titre personnel	BARBIER (P.)
Parasitologie	LARIVIÈRE (M.)
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
à titre personnel	LÉPER (J.)
Pharmacologie	BOISSIER (J.-R.)
—	LECHAT (P.)

	MM.
Physiologie	BARGETON (D.)
—	MALMEJAC (J.)
—	PARROT (J.)
à titre personnel	DEJOURS (P.)
Physiologie et biologie appliquée aux sports	SCHERRER (J.)

B. — CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

1^o MÉDECINE

Biologie médicale.	FAUVERT (R.)
Histoire de la Médecine et de la Chirurgie	COURY (Ch.)
Hygiène et Médecine préventive.	BOYER (J.)
Médecine du Travail.	DESOILLE (H.)
Médecine légale, droit médical et déontologie	DEROBERT (L.)
Pathologie exotique.	BRUMPT (L.-G.)
Pathologie médicale.	BUGE (A.)
— —	BRICAIRE (H.)
— —	CORNET (A.)
— —	HOUSSET (E.)
— —	LAROCHE (Cl.)
à titre personnel	AZERAD (E.)
— —	BOUR (H.)
— —	BROCARD (H.)
— —	CAROLI (J.)
— —	FACQUET (J.)
— —	LAMBLING (A.)
— —	LAUNAY (Cl.)
— —	PAYET (M.)
— —	PERRAULT (M.)
— —	SIGUIER (F.)
— —	WORMS (R.)
— —	BOUVIER (J.)
Pathologie respiratoire.	TURIAF (J.)
Pathologie et Thérapeutique générales	MAURICE (P.)
Thérapeutique	LAMOTTE (M.)
Thérapeutique appliquée.	MARCHE (J.)

Chaires de Cliniques :

Clinique cardiologique (Boucaut)	LENÈGRE (J.)
— — (Broussais)	SOULIÉ (P.)
Clinique dermatologique (Saint-Louis)	DUPERRAT (F.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)	DEGOS (R.)
Clinique endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)	MOLLARET (P.)
à titre personnel	BASTIN (R.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)	DELAY (J.)
à titre personnel (neuro-psychiatrie)	PICHOT (P.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	CASTAIGNE (P.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN (R.)
à titre personnel	LHERMITTE (F.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	MICHAUX (L.)

	MM.	
Clinique des maladies du sang (Broussais)	BERNARD (J.)	
à titre personnel (hématologie)	ANDRÉ (R.)	
— — —	BOUSSER (J.)	
— — —	DREYFUS (B.)	
Cliniques médicales	Bicêtre.	DEPARIS (M.)
	Broussais.	MILLIEZ (P.)
	Cochin.	PÉQUIGNOT (H.)
	Hôtel-Dieu	BARIETY (M.)
	Pitié.	DREYFUS (G.)
	Saint-Antoine.	BOUDIN (G.)
—	CONTE (M.)	
—	KOURILSKY (R.)	
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	JUSTIN-BESANÇON (L.)	
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	LEMAIRE (A.)	
Clinique et Séméiologie médicales (Antoine-Chantin).	DOMART (A.)	
Séméiologie médicale (Lariboisière)	BOUVRAIN (Y.)	
— — (Pitié)	RAMBERT (P.)	
— — (Rothschild)	WOLFROMM (R.)	
Clinique d'Hydrologie et de Climatologie (Bichat).	DEBRAY (Ch.)	
à titre personnel	GIBERTON (A.)	
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies métaboliques (Hôtel-Dieu).	DEROT (M.)	
Clinique néphrologique (Necker)	HAMBURGER (J.)	
à titre personnel	RICHET (G.)	
— —	GROSNIER (J.)	
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)	ROYER (P.)	
Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades).	MOZZICONACCI (P.)	
Clinique médicale infantile et de pédiatrie sociale (Enfants-Malades).	MARIE (J.)	
Clinique de pédiatrie (Trousseau)	BRISSAUD (H.)	
à titre personnel	LESOBRE (R.)	
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)	THIEFFRY (S.)	
Hygiène et Clinique de la première enfance (Trousseau)	LAPLANE (R.)	
à titre personnel	POLONOVSKI (Cl.)	
Clinique de pneumo-phthisiologie (Laennec).	BROUET (G.)	
à titre personnel	KREIS (B.)	
— —	MEYER (A.)	
Clinique de rééducation motrice.	GROSSIORD (A.)	
Electroradiologie	LEDoux-LEBARD (M.)	
—	LEFEBVRE (J.)	
Radiologie médicale.	DESGREZ (H.)	
à titre personnel	FISCHGOLD (H.)	
— —	TUBIANA (M.)	
— —	CHERIGIE (E.)	
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin).	DELBARRE (F.)	
Clinique rhumatologique (Lariboisière)	SÈZE (S. de)	
Clinique toxicologique (Fernand-Widal)	GAULTIER (M.)	

2^o CHIRURGIE

Anesthésiologie	VOUROH (G.)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
— —	KUSS (R.)
— —	N...
à titre personnel	RAMADIER (J.)
Physiologie et pathologie obstétricales	MORIN (P.)
Technique chirurgicale et chirurgie expérimentale	MONSAINGEON (A.)

Chaires de Cliniques :

Clinique carcinologique (Gustave-Roussy)	DENOIX (P.)
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)	REDON (H.)
à titre personnel	BRÉHANT (J.)
Cliniques chirurgicales	Beaujon LORTAT-JACOB (J.-L.)
	— BAUMANN (J.)
	Cochin LÉGER (L.)
	Hôtel-Dieu PATEL (J.)
	Saint-Antoine GOSSET (J.)
	Salpêtrière SICARD (A.)
Tenon	OLIVIER (Cl.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	ROUX (M.)
Sémiologie et clinique chirurgicales (Broussais)	POILLEUX (F.)
— — — (Saint-Louis)	DEBEYRE (J.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Cochin)	MERLE d'AUBIGNÉ (R.)
— — — — (Foch)	PADOVANI (P.)
— — — — (Beaujon)	CAUCHOIX (J.)
Clinique traumatologique et orthopédique (Raymond-Poincaré)	JUDET (R.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)	FÈVRE (M.)
à titre personnel	CHIGOT (P.-L.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)	DUBOST (Ch.)
Clinique de chirurgie thoracique (Laennec)	MATHEY (J.)
à titre personnel	GAUDART D'ALLAINES (Cl. de)
Clinique chirurgicale et gynécologique (Broca)	HUGUIER (J.)
Clinique obstétricale (Baudelocque)	LEPAGE (F.)
— — (Saint-Antoine)	MERGER (R.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	VARANGOT (J.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M.)
à titre personnel	LEBEAU (J.)
Clinique ophtalmologique (Cochin)	BRÉGEAT (P.)
— — (Hôtel-Dieu)	OFFRET (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	AUBRY (M.)
Clinique stomatologique (Salpêtrière)	OEERNEA (P.)
Clinique urologique (Cochin)	ABOULKER (P.)
— — (Necker)	COUVELAIRE (R.)

C. — PROFESSEURS SANS CHAIRE

MM.		MM.	
Anatomie	GILLOT (Cl.)	Médecine générale	AUSSANNAIRE (M.)
Anatomie pathologique . .	GOUYGOU (Ch.)	Maladies Infectieuses . . .	DUPONT (V.)
Bactériologie	CHRISTOL (D.)	Neuro-psychiatrie	TARDIEU (G.)
Bactériologie	LE MINOR (L.)	Pédiatrie	ROSSIER (A.)
Biochimie médicale	{ CARTIER (P.) GONNARD (P.) NORDMANN (J.)	Physique médicale	{ COURSAQET (J.) GREMY (F.) PELLERIN (P.)
Chirurgie	GERBONNET (G.)	Physiologie	{ DURAND (J.) GIRARD (Fr.) HUGELIN (A.)
Hématologie	{ BESSIS (M.) BILSKI-PASQUIER (G.)	Stomatologie	CHAPUT (M ^{me} A.)
Hygiène	{ BLANCHER (G.) CORRE-HURST (M ^{me} L.)	Pharmacologie	SCHMITT (H.)
Médecine légale	{ CECCAL P.) HADENGUE (A.) FOURNIER (E.)		

D. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

	MM.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) Pr. s. ch.

E. — PROFESSEURS ASSOCIÉS

Hormonologie	MORICARD (R.)
Statistique médicale et épidémiologie	SCHWARTZ (D.)
Néphrologie	MAXWELL (M.)

Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J.)
Conseiller administratif	Mlle CHAINTREUIL (G.)
Conservateur en Chef de la Bibliothèque.	{ M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine	
Conservateurs	{ Mme FORGET (F.), Miles DUMAITRE (P.), LAURENT (H.), LE NOIR (G.)
Bibliothécaires	{ Mmes CONTET (J.), Miles DUROZOY (M.-F.), ROBERGE (D.), LE QUANG LINH (G.), REUGE (M.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A mes Parents

A mes Amis

A Monsieur le Professeur R. KOURILSKY

Professeur de Clinique Médicale

Médecin de l'Hôpital Saint-Antoine

Membre de l'Académie de Médecine

qui m'a fait l'honneur d'accepter la
présidence de cette thèse.

Au Docteur Georges HINAUT

Chef du Service de Pneumo-Phtisiologie
de l'Hôpital de Montfermeil

qui a inspiré cette thèse et à qui je veux exprimer
ici toute ma reconnaissance et mon sincère attache-
ment.

A mes Maîtres dans les Hôpitaux

Externat

Monsieur le Docteur R. LEIBOVICI

Monsieur le Professeur R. WOLFROMM

Monsieur le Docteur BETOURNE

Monsieur le Professeur H. BOUR

Monsieur le Professeur Y. BOUVRAIN

Monsieur le Professeur J. BOUSSER

Monsieur le Professeur H. BRICAIRE

Internat (F.F.)

Monsieur le Docteur G. HINAUT

Médecin de l'Hôpital de Montfermeil

Monsieur le Docteur G. MAZARS

Neuro-chirurgien de l'Hôpital Sainte-Anne

en témoignage de ma reconnaissance.

INTRODUCTION

A côté des très nombreux cas de chorio-carcinomes thoraciques publiés chez la femme comme métastases de chorio-carcinomes utérins ou parfois ovariens, les chorio-carcinomes intra-thoraciques chez l'homme demeurent des affections rares, puisque la littérature en compte à ce jour moins de 200.

Il nous a donc paru intéressant de rapporter ici un cas de chorio-carcinome intra pulmonaire chez un homme, cas que nous avons pu observer dans le Service de Pneumo-phthisiologie du Docteur HINAUT à l'Hôpital de Montfermeil.

L'histoire de ce malade présente, par rapport aux données les plus classiques concernant les chorio-carcinomes intra-thoraciques de l'homme, certaines particularités, que nous signalons.

A l'occasion de cette étude clinique, il nous a paru indispensable de rappeler les caractéristiques des chorio-carcinomes intra-thoraciques de l'homme, tant au point de vue anatomopathologique qu'au point de vue clinique.

Nous consacrerons donc les deux premières parties de notre travail :

a) à un bref rappel historique

b) à une étude anatomo-pathologique des chorio-carcinomes en général et de leurs formes intra-thoraciques chez l'homme en particulier.

Nous relaterons ensuite notre observation personnelle.

Enfin dans un dernier chapitre, nous commenterons et discuterons notre observation et ses particularités, dans le cadre général des chorio-carcinomes intra-thoraciques de l'homme, sur le plan clinique et biologique.

PREMIERE PARTIE

HISTORIQUE

RAPPEL HISTORIQUE

C'est chez la femme que furent d'abord connus les chorio-carcinomes thoraciques en tant que métastases des chorio-carcinomes gestationnels.

En effet, dès 1837, WOLKMANN découvrait "le polype placentaire destructif" qui correspondait au chorio-carcinome génital post-gravidique de la femme, sans parler à cette date de localisations thoraciques.

C'est SANGER, en 1888 qui rapporta les deux premières observations de chorio-carcinomes gestationnels accompagnés de nodules métastatiques multiples dans les deux poumons et d'un épanchement pleural hémorragique dans l'un des deux cas. SANGER décrivit ces tumeurs qu'il considérait comme spécifiques de la grossesse, sous le terme de "déciduome" ou "sarcome décidual". C'est GOTTSCHALK en 1892, puis MARCHAND qui attribuent à ces tumeurs un point de départ placentaire et plus précisément au niveau des villosités choriales. C'est au terme de ces travaux que le nom de chorio-épithéliome ou chorio-carcinome a été proposé.

Ont été connus ensuite, et bien que très rares, les chorio-carcinomes extra-gestationnels de la femme (MAIRELS 1940 - FRUEHLING 1949). Il semble d'ailleurs qu'il s'agisse le plus souvent de métastases de chorio-carcinomes ectopiques, en particulier ovarien (MAMBER J. Thèse 1951). Chez l'homme, si la description de chorio-carcinome testiculaire remonte à peu près à la même date, (MALASSEZ-MONOD 1878) leur étude précise, histologique montrant leur analogie avec les dégénérescences des villosités choriales et leurs possibilités d'essaimage à distance, au poumon en particulier, n'a été faite qu'autour de 1900 (WLASSOW 1900 - SCHLAGENHAUPER, 1902).

Ainsi les chorio-carcinomes thoraciques chez l'homme furent d'abord décrits comme métastases intra-pulmonaires de tumeurs testiculaires et la description de chorio-carcinomes thoraciques en l'absence de tumeur testiculaire est beaucoup plus récente et remonte à 1930 environ. Ce sont en particulier les observations de FENSTER (1934), GERBER (1935), celle de E. W. HIRSCH (1949) où la tumeur primitive était rétro-péritonéale, celle de R. F. STOWEL, E. SACHS W. O. RUSSEL (1945) où la tumeur primitive était épiphysaire.

En ce qui concerne les chorio-carcinomes médiastinaux, chez l'homme, la première observation remonte à 1901 (RITCHIE) et concerne un chorio-carcinome développé à partir d'un dysembryome primitif du médiastin. Depuis, ces observations de formes médiastinales pures ont été en général décrites à titre isolé du fait de leur rareté.

Au total, si les chorio-carcinomes post-molaires de la femme ont été plus tôt et mieux connus du fait de leur fréquence, le chorio-carcinome thoracique de l'homme n'en est pas moins passionnant, du fait précisément du sexe qu'il concerne et des problèmes d'ordre histogénétique qu'il pose.

SECONDE PARTIE

SECONDE PARTIE

ANATOMO-PATHOLOGIE

DEFINITION HISTOLOGIQUE ET CARACTERES ANATOMO-PATHOLOGIQUES DES CHORIO-CARCINOMES INTRA-THORACIQUES

Certaines notions d'embryologie normale et pathologique sont indispensables pour expliquer les caractères étonnants à priori des chorio-carcinomes de l'homme :

- a) leur développement dans un sexe où n'existe par définition aucune inclusion placentaire.
- b) leur point de départ parfois testiculaire mais aussi extra-génital, médiastinal ou rétropéritonéal en particulier.
- c) leur association fréquente à des dysembryomes tératomateux histologiquement complexes.

Nous rappellerons donc rapidement l'origine des villosités placentaires foetales normales ;

C'est au stade didermique de la blastula que les blastomères périphériques donnent naissance à une partie des annexes foetales qui constituera les villosités placentaires de l'oeuf humain.

Dans la première moitié de la grossesse, le revêtement trophoblastique des villosités placentaires comprend :

- un cytotrophoblaste, couche interne faite des cellules claires de Langhans.
- un plasmoditrophoblaste, couche externe, fait d'une membrane syncytiale acidophile avec des noyaux riches en chromatine. Cette couche externe est au contact des lacunes sanguines.

Ces formations placentaires, représentant une hétérogreffe tumorale transitoire mais à potentiel malin sont normalement éliminées au terme de la grossesse. Mais la possibilité de prolifération de ce tissu trophoblastique détermine la possibilité d'apparition d'un chorio-épithéliome.

En outre, en dehors même de l'ectoderme embryonnaire de l'oeuf fécondé, tout blastomère semble susceptible de prolifération trophoblastique maligne.

Ainsi, un peu plus tard, au cours du développement foetal, les cellules germinales ou gonoblastes subissent une migration ventrocaudale qui doit les amener, à travers le mésoblaste, à la face profonde du futur épithélium germinatif de Waldeyer, à la partie interne du corps de Wolff, c'est à dire à du niveau de l'ébauche des glandes sexuelles définitives.

Ceci explique l'existence de foyers aberrants : en effet certains gonoblastes peuvent s'arrêter sur le trajet de la migration et si ils survivent à l'atrophie qui serait la règle, ils deviennent capables de donner naissance ultérieurement à un dysembryome tératomateux, ou à un dysembryome chorio-carcinomateux, voire à une tumeur associant en proportions variables ces deux éléments.

Le processus entraînant la prolifération tumorale brutale à partir de restes embryologiques non impliqués est encore très discuté et n'est pas connu de façon précise.

Cette même prolifération peut, bien entendu, se faire à partir d'éléments parvenus à destination intra-testiculaires.

Ces notions permettent de mieux comprendre la structure histologique des chorio-carcinomes, encore que de nombreuses discussions aient lieu à propos de l'architecture tumorale :

- Certains auteurs (NOVAK) ne considèrent comme chorio-carcinomateuses que les tumeurs ne comportant plus de villosités vraies mais seulement des colonnes trophoblastiques avec anarchie cellulaire et nucléaire associée à des phénomènes de nécrose et à des hémorragies.

- D'autres auteurs (H. & M. HINGLAIS) considèrent comme non nécessaire l'existence de cette structure avillieuse pour affirmer le chorio-carcinome.

Quoiqu'il en soit, la plupart des auteurs admettent la présence des deux lignées cellulaires du trophoblaste : cellules de Langhans et cellules syncytiales permettant de limiter de façon assez précise le cadre histologique des chorio-carcinomes, qu'il s'agisse de métastases pulmonaires trophoblastiques ou de dysembryomes chorio-carcinomateux du médiastin.

I - LES CHORIO-CARCINOMES PULMONAIRES

1) MACROSCOPIQUEMENT

Les aspects rencontrés, lors d'autopsie ou d'exérèse chirurgicales sont assez constants :

a) L'existence d'un épanchement pleural est très fréquent : celui-ci est le plus souvent hémorragique, parfois citrin.

b) L'atteinte pulmonaire est en général bilatérale. La masse pulmonaire est augmentée, sa consistance est modifiée, plus ferme, plus dense. La surface externe des poumons est déformée par de nombreux nodules rougeâtres, répartis de façon diffuse, fermes mais parfois rénitents au centre et légèrement ombiliqués. Leur diamètre est variable, d'un à cinq centimètres voire plus.

Au niveau du feuillet viscéral de la plèvre, on peut retrouver l'empreinte de ces noyaux sous forme de placards hémorragiques assez bien limités.

c) A la coupe, l'aspect est caractéristique : le parenchyme pulmonaire est parsemé de noyaux en nombre variable souvent important, de dimensions également très variables. Ces noyaux sont arrondis, de teinte brunâtre ou grisâtre, de consistance à la fois ferme et friable, d'aspect hémorragique et nécrotique. Ces nodules rappellent en tous points les formations placentaires. Ils sont bien limités et facilement clivables, du parenchyme avoisinant, mais

ne comportent cependant aucune coque fibreuse périphérique. Ils peuvent confluer atteignant alors des dimensions de plus de 15 cm de diamètre.

Si le plus souvent on ne constate aucune tendance à envahir les voies aériennes, trachées ou bronches, certains auteurs ont cependant rapporté des aspects d'envahissement bronchique avec érosion de la paroi (BROUET - ROUSSEL).

Enfin, l'hypertrophie des ganglions latéro-trachéaux et interbronchiques est fréquemment rencontrée.

2) ASPECT MICROSCOPIQUE

Le plus souvent l'aspect histologique des métastases pulmonaires est exclusivement chorio-carcinomateux et ceci quelque soit le type de la tumeur primitive, qui est le plus souvent à prédominance tératomateuse : il semble qu'une sélection se fasse au niveau du foyer d'origine en ce qui concerne l'essaimage à distance, le tissu chorial étant l'élue.

L'architecture chorio-carcinomateuse est faite de plusieurs éléments juxtaposés :

- Les lacunes vasculaires
- Le tissu trophoblastique fait de cellules de Langhans et de tissu syncytial.
- Les lésions hémorragiques thrombosantes et nécrotiques.

a) Les lacunes vasculaires sont très abondantes, réparties de façon capricieuse, sans paroi propre, tendant à confluer et à se perdre au niveau des zones nécrotiques centrales.

b) Les cellules de Langhans, peu colorées, arrondies ou polygonales, sont bien individualisées. Elles sont souvent groupées en amas. Leur cytoplasme est clair, vacuolaire, souvent parsemé de granulations sécrétrices. Leur noyau est nucléolé et hyperchromatique. Ces cellules de Langhans sont souvent le siège de mitoses anarchiques, de monstruosité cellulaires.

c) Les syncytium est fait de cellules géantes acidophiles formant un plasmode plus ou moins discontinu. Ces cellules sont mal limitées, fusiformes, vacuolées, à noyaux bourgeonnants et hyperchromatiques.

Ces éléments juxtaposés de façon variable, impriment à la structure tumorale des caractères que l'on a essayé d'individualiser :

- Le choriome représente la forme la plus immature, en ce qui concerne la différenciation tissulaire : l'anarchie est totale, les cellules de Langhans monstrueuses, aucune structure villeuse ne peut être retrouvée, rendant de ce fait l'interprétation histologique difficile.

- Le placentome, quelque peu plus différencié et où l'on peut retrouver des formations analogues aux villosités choriales, encore que celles-ci soient souvent atypiques et contiennent de nombreuses anomalies cellulaires.

De toutes façons cette distinction histologique n'imprime aucune particularité évolutive et pronostique à la tumeur.

A côté de ces éléments structuraux positifs, trois éléments négatifs sont importants :

- l'absence ou la rareté de stroma conjonctif au sein de la tumeur
- la vascularisation très faible, contraste avec l'importance des plages hémorragiques, et cette pauvreté explique l'importance de la nécrose.
- il n'existe que peu ou pas de réaction fibreuse péritumorale.
- Enfin dernier élément, des embolies artérielles de tissu chorio-épithéliomateux peuvent apparaître, parfois sous forme massive, et l'envahissement vasculaire d'une façon générale, mais plus fréquemment des veines, est assez couramment rencontré.

II - LES CHORIO-CARCINOMES MEDIASTINAUX

1) MACROSCOPIQUEMENT

Leur aspect diffère quelque peu de celui des chorio-carcinomes intra-

pulmonaires dans la mesure où il s'agit de tumeurs primitives, généralement du type des dysembryomes hétéroplastiques, tératomes malins dans lesquels l'élément trophoblastique proprement dit n'entre qu'en faible proportion.

Ces tumeurs se présentent en général comme des masses uniques, lobulées, de volume important, siégeant dans le médiastin antérieur et refoulant progressivement, du fait de leur accroissement, le parenchyme pulmonaire. Elles sont entourées d'une pseudo-capsule fibreuse et tendent à adhérer latéralement à la plèvre, en arrière du péricarde et aux gros vaisseaux.

A la coupe, la tumeur est de couleur grisâtre, parsemée de zones brunâtres correspondant à la partie chorio-carcinomateuse. Ces différentes portions sont enchevêtrées de façon anarchique, des masses ostéo-cartilagineuse et polykystiques polymorphes s'intriquant avec la masse chorio-carcinomateuse facilement identifiée, hémorragique nécrotique, d'aspect identique à celui des métastases pulmonaires.

L'envahissement loco-régional est habituel :

- épanchement pleural citrin ou hémorragique
- nodules intra-pulmonaires
- placards hémorragiques sur le péricarde.

2) MICROSCOPIQUEMENT

La zone tératomateuse est nettement la plus importante dans près de la moitié des cas. Elle est faite d'un enchevêtrement de formations tissulaires très diverses, d'aspect bigarré. Les caractères bénins ou dégénérés de ces tissus peuvent être difficiles à préciser.

Quant à la zone chorio-carcinomateuse elle présente les mêmes caractéristiques que celles des nodules pulmonaires.

En ce qui concerne les autres métastases, la structure histologique est pratiquement toujours la même. Ces métastases sont d'ailleurs plus fréquentes dans les formes médiastinales primitives que dans les formes pulmonaires.

Restent à signaler, sur le plan histologique, les modifications souvent rencontrées au cours de l'évolution des chorio-carcinomes, au niveau des seins, des zones testiculaires non tumorales et de l'hypophyse :

a) Au niveau des seins, et ceci parfois en l'absence de gynécomastie clinique, on constate fréquemment une hypertrophie des canaux glandulaires et des acini allant jusqu'à réaliser de véritables adénomes.

b) Au niveau des zones testiculaires non tumorales on retrouve souvent une atrophie des tubes séminifères, une involution de la spermatogénèse et une hyperplasie des cellules interstitielles.

c) Enfin, au niveau de l'hypophyse on a parfois rencontré de nombreuses et volumineuses cellules de grosseur.

TROISIEME PARTIE

ETUDE CLINIQUE

CHAPITRE 1

OBSERVATION CLINIQUE

Monsieur LAL... Daniel, 68 ans, est hospitalisé dans le Service de Pneumo-phthisiologie du Centre Hospitalier de MONTFERMEIL le 11 août 1967 avec le diagnostic d'épanchement pleural droit.

ANTECEDENTS

Le sujet est originaire d'Afrique du Nord mais vit en France dans le midi, depuis plusieurs années.

Il a travaillé pendant 32 ans dans les hôpitaux en tant que manipulateur radio ; il est retraité depuis un peu plus de deux ans et vit chez ses enfants. Il a toujours été régulièrement suivi et examiné sur le plan médical, du fait en particulier de sa profession. Il ne signale jusqu'à ce jour aucun antécédent pathologique. Il n'est pas et n'a jamais été fumeur.

PHASE INITIALE

Le début des troubles s'est fait de façon assez brutale : 3 semaines avant l'hospitalisation, vers le 20 juillet 1967.

A la suite, d'après le malade, d'un "coup de froid" il a ressenti un soir un point de côté thoracique droit, intense, irradiant à la base du cou à droite, coupant l'inspiration profonde. Cette douleur n'entraîne pas de véritable gêne respiratoire mais provoque cependant de petits accès de toux sèche. Elle s'accompagne d'un certain degré d'asthénie mais reste isolée par ailleurs : il n'y a pas de fièvre, pas d'expectoration, aucun autre symptôme clinique.

Le malade est alors traité en ville pendant environ 8 jours : il reçoit quotidiennement une injection de STRECEPEN et 5 mg de CORTANCYL. Ce traitement n'entraîne aucune amélioration des signes cliniques : la douleur thoracique persiste, l'asthénie tend à augmenter progressivement.

C'est alors qu'il décide de se faire hospitaliser :

PREMIERE HOSPITALISATION

A son arrivée dans le Service, nous nous trouvons devant un homme en assez bon état général :

- il pèse 68 kg pour 1,75 m environ
- il n'est pas cyanosé, pas dyspnéique
- il est apyrétique et ne se plaint que de son point de côté droit et d'une certaine fatigue.

L'examen clinique thoracique révèle une matité franche de la base droite, remontant jusqu'au cinquième espace intercostal et tournant dans l'aisselle. Cette matité est légèrement douloureuse à la percussion.

Les vibrations vocales sont abolies, ainsi que le murmure vésiculaire. On ne perçoit pas de souffle, mais quelques frottements pleuraux dans l'aisselle droite.

Le reste de l'examen somatique est normal :

- il n'y a pas de signes cardio-vasculaires. La tension artérielle est à 12,5/8, le rythme cardiaque à 80, régulier.
- il n'y a ni sucre, ni albumine dans les urines et on ne relève aucune autre donnée clinique particulière.

En ce qui concerne les examens paracliniques dont certains ont déjà été faits en ville :

- la numération formule sanguine est normale :

5.160,000 hématies

6.200 leucocytes dont 58 % polynucléaires neutrophiles

2 % d'éosinophiles

40 % de lymphocytes

- la glycémie et les tests hépatiques sont normaux.

- la vitesse de sédimentation globulaire est à peine accélérée

12 à la première heure, 32 à la deuxième heure.

- la cuti-réaction tuberculinique est faiblement positive

- 3 recherches de bacilles de Koch effectuées après tubages et mise en culture sur milieu de Lowenstein resteront négatives.

- l'examen radiologique enfin confirme le diagnostic d'épanchement pleural droit, montrant une opacité homogène comblant le cul-de-sac costo-diaphragmatique droit, remontant jusqu'au 4e espace intercostal, à la limite supérieure légèrement concave en haut.

- il existe en outre 2 petites calcifications sous-claviculaires droites.

- la silhouette cardio-vasculaire est en place

- il n'y a pas de déviation trachéale

- l'image radiologique du poumon gauche est normale.

Devant ce tableau, une ponction biopsie de plèvre à l'aiguille est décidée et pratiquée le 12 août 1967 :

a) Le liquide recueilli est citrin, non hémorragique. L'analyse révèle qu'il s'agit d'un exsudat :

- il est rivalta positif et contient :

26 gr. d'albumine par litre

0,94 gr de glucose par litre

Au point de vue cytologique, on trouve :

40 % de cellules non identifiées, groupées en amas pour la plupart

48 % de lymphocytes

12 % de polynucléaires.

Toutes les recherches bactériologiques, germes banaux et bacilles de Koch, tant à l'examen direct qu'après culture s'avèreront négatives.

b) Le fragment pleural biopsié n'apporte rien de plus : la cytologie en est polymorphe, faite d'éléments surtout inflammatoires, lymphocytaires, polynucléés et histiocytaires sans aucune atypie. Il n'existe aucun signe en faveur d'une pathologie tumorale ou inflammatoire spécifique (examen fait par le Docteur BIGNON, Service du Professeur BROUET).

A ce stade, l'état du malade est stationnaire. Il a simplement été mis à un traitement par les dérivés de l'AMINOPHYLLINE.

Il est donc décidé de pratiquer une deuxième ponction-biopsie de plèvre, ce qui est fait le 23 août 1967 et va permettre de porter le diagnostic de pleurésie néoplasique.

Il existe en effet (Docteur BIGNON) :

- dans l'exsudat fibrineux, qui accompagne les prélèvements, quelques groupements de cellules atypiques.

- Sur les étalements colorés par la méthode de Papanicolaou et sur les coupes en paraffine, de très nombreux éléments atypiques : il s'agit de cellules arrondies ou polygonales à cytoplasme éosinophile peu abondant et à noyau volumineux. Ces cellules présentent des caractères cyto-nucléaires de malignité permettant de les ranger dans la cytologie classe V. Mais la nature de ces éléments épithéliaux ne peut être précisée.

Le diagnostic de pleurésie néoplasique étant posé, on décide :

a) de poursuivre si possible les investigations à la recherche du néoplasme primitif.

b) d'entreprendre un traitement local associant, en injections intra-pleurales bihebdomadaires, de la CYCLOPHOSPHAMIDE à la dose de 200 mg par injection, et une ampoule de DEPO-MEDROL.

La première de ces injections, et qui restera la seule, du fait de l'évolution, est faite le 5 septembre 1967, après évacuation partielle mais importante (1,250 litre) de l'épanchement pleural. A la date prévue pour la deuxième injection, soit 4 jours plus tard, un cliché radiologique préalable est fait, qui ne montre plus qu'un très discret comblement du cul-de-sac costo-diaphragmatique ; de fait la ponction exploratrice est blanche, l'injection de CYCLOPHOSPHAMIDE et de DEPO-MEDROL est ajournée.

Pendant près d'un mois, les clichés radiologique seront répétés à intervalles réguliers : l'image thoracique restera pratiquement normale, l'épanchement pleural ne se reproduira pas.

Parallèlement, sur le plan clinique, tous les signes thoraciques ont disparu et l'état du malade s'est nettement amélioré : le point de côté douloureux a totalement disparu, l'asthénie également. Le malade a grossi d'un kilogramme et se considère comme guéri.

Cette évolution, pour heureuse qu'elle fut sur le moment, rendit impossible la poursuite des investigations para-cliniques à la recherche d'un néoplasme primitif.

En effet, le malade se sentant parfaitement bien, se considérant comme guéri, et ayant hâte de rentrer chez lui, refusa tous les examens complémentaires envisagés.

Finalement Monsieur LAL... quitte le Service le 19 septembre 1967, soit 5 semaines après son admission, en parfait état général, mais avec le diagnostic de pleurésie néoplasique dont l'origine n'a pu être découverte.

EVOLUTION ULTERIEURE

Pendant plusieurs mois, Monsieur LAL... va mener une vie normale et active sans aucune manifestation pathologique nouvelle.

Il est revu dans le Service fin octobre 1967 pour contrôle radiologique : l'image thoracique est normale et le malade a grossi de 3 kg.

Nous le perdons ensuite de vue car il ne revient plus se faire examiner dans le service.

C'est aux environs du mois de mai 1968 que de nouveaux éléments vont apparaître progressivement :

- Tout d'abord une gynécomastie bilatérale qui devient peu à peu douloureuse.

- Puis un amaigrissement de 6 kg entre juin et août 1968.

Il se trouve à cette date en vacances dans la région de MONTBELIARD ; son état général s'aggravant peu à peu, l'asthénie étant réapparue il se décide à se faire examiner et l'on découvre de multiples opacités arrondies dans le champ pulmonaire droit.

Il est alors, sur sa demande, hospitalisé à nouveau dans notre service le 27 août 1968, cette fois-ci dans un tableau assez différent :

DEUXIEME HOSPITALISATION

Nous nous trouvons alors devant un malade amaigri, asthénique, pâle, légèrement fébrile, la température oscillant entre 37°5 et 38°.

Il présente de fréquents accès de toux ramenant une expectoration peu abondante, muqueuse, non hémoptoïque et se plaint de douleurs thoraciques droites assez vagues et intermittentes.

Il n'est pas cyanosé, pas dyspnéique.

L'examen thoracique clinique ne montre que quelques râles bronchiques et une submatité de la base droite.

Les examens complémentaires montrent :

- un chiffre d'hématies normal 4.770.000/mm
- mais une discrète hyperleucocytose 12.200 globules blancs/mm³

dont 62 % de polynucléaires

32 % de lymphocytes

6 % de monocytes

- La vitesse de sédimentation globulaire est très accélérée

90 mm à la première heure

108 mm à la deuxième heure.

L'examen radiographique pulmonaire standard, complété par des tomographies montre :

a) un champ pulmonaire gauche normal.

b) à droite : de multiples opacités arrondies, à bords nets, dont certaines se superposent, donnant un aspect non homogène. Leurs dimensions vont de celles d'un petit pois à celles d'une pêche. Elles siègent dans les 2/3 inférieur et moyen du champ droit, l'opacité la plus volumineuse se trouve au sommet de la coupole diaphragmatique. Leur nombre est difficile à déterminer en raison des superpositions. L'une de ces opacités, moins nettement arrondie, bien homogène, et latéro-trachéale droite, sus-bronchique, évoquant une possible image d'adénopathie métastatique.

Il s'agit donc d'un tableau de métastases pulmonaires multiples accompagnées de gynécomastie. Le diagnostic alors envisagé est celui de choriocarcinome et tous les arguments possibles, cliniques et paracliniques vont être recherchés pour confirmer le diagnostic.

1) La gynécomastie est le syndrome capital qui évoque le choriocarcinome : elle est d'apparition récente, bilatérale, douloureuse à la palpation, de consistance ferme, irrégulière quelque peu grenue suggérant une hyperplasie glandulaire vraie. Elle n'est pas fonctionnelle : il n'y a en effet pas de sécrétion colostrale lors de la pression.

2) Un examen génital clinique est pratiqué dans le Service d'urologie de l'Hôpital NECKER, mais il n'apporte aucun élément nouveau :

Les testicules sont normaux, sans noyau pathologique, sans modification de volume ou de consistance.

Par ailleurs, le toucher rectal ne montre qu'une prostate un peu hypertrophique mais régulière et ferme.

3) Dans le but éventuel d'obtenir un examen histologique de fragments tumoraux, une bronchoscopie est faite le 11 septembre 1968 :

- Trachée, éperon et bronches gauches sont rigoureusement normaux.

- A droite, les bronches visibles sont normales. Seul l'éperon de la lobaire supérieure droite est discrètement épaissi. Le prélèvement est fait à ce niveau ; l'examen histologique ne montrera que des modifications dystrophiques de type lipomatose, mais aucune modifications histologique d'ordre tumoral.

4) Enfin une recherche qualitative et quantitative de la prolanurie est effectuée le 2 septembre 1968 :

- La prolanurie A est à 3.000 unités rat Zondek par litre .

- La prolanurie B est à 100 unités Hinglais par litre.

5) Les autres dosages hormonaux : F.S.H., Prégnandiol, 17 cétostréroïdes n'ont pas été faits.

Par ailleurs, la poursuite des investigations complémentaires à la recherche de la tumeur primitive, urographie intra-veineuse et rétropneumopéritoine en particulier, n'a pas eu lieu. Le malade a en effet refusé ces examens.

EVOLUTION

Celle-ci fut rapide, moins de deux mois, malgré des tentatives de traitement :

a) Le 17 septembre est entreprise une polychimiothérapie associant de la CYCLOPHOSPHAMIDE en injection intra-veineuse à la dose de 600 mg tous les 3 jours, et METHOTREXATE en perfusion dans du serum glucosé à la dose de 20 mg tous les 2 jours.

Ce traitement est interrompu assez rapidement car il est très mal supporté par le malade qui présente de grands accès hyperthermiques à 40°.

b) Une tentative d'oestrogénothérapie est alors faite par du CYCLADIENE à la dose de 4 puis 6 comprimés par jour.

Elle entraîne des troubles digestifs et des douleurs abdominales qui cèdent à peu près au PRIMPERAN et à la VISCERALGINE, mais elle a tout de même pour action de faire diminuer très rapidement la gynécomastie. Mais, en dehors de ce seul résultat positif, l'état du malade s'aggrave rapidement. Il est fébrile, autour de 38°, 38,5 ° avec des clochers à 39° 39,5°.

Il est de plus en plus amaigri et asthénique.

Le syndrome pulmonaire par contre se modifie peu.

Le 26 septembre 1968, le malade se plaint de violentes douleurs dans les membres inférieurs, apparues de façon brutale. Ces douleurs sont bilatérales à type d'élancement, d'arrachement, continues avec paroxysmes. Elles irradient aux faces postérieures et internes des deux jambes.

Des radiographies de la colonne lombaire sont alors faites, mais elles ne montrent rien d'anormal. Il semble cependant probable étant donnée la persistance de ces douleurs dans les jours et les semaines suivantes, qu'elles puissent être attribuées à une compression radiculaire métastatique.

Elles restent le seul élément évoquant une métastase autre que pulmonaire, apparue au cours de l'évolution. En effet, hormis la cachexie progressive, l'examen somatique est resté inchangé : on n'a jamais trouvé ni masse abdominale, ni hépatomégalie, ni hypertrophie ganglionnaire jusqu'à la sortie du malade.

Il est vrai que nous manquait l'observation des dernières semaines puisque le malade a voulu retourner dans sa famille.

Monsieur LAL... a donc quitté le Service le 6 octobre 1968. Il décède quelques semaines plus tard.

Nous n'avons donc, en l'absence d'autopsie, réussi à avoir aucun élément anatomo-pathologique prouvant la nature chorio-carcinomateuse de ces métastases pulmonaires.

Nous n'avons pas non plus pu localiser la tumeur primitive.

Mais il nous semble que les arguments cliniques et biologiques permettent d'affirmer qu'il s'agissait d'un chorio-carcinome pulmonaire.

Cependant cette observation, à côté de certains éléments typiques qui ont permis le diagnostic et que nous allons revoir dans le cadre général des chorio-carcinomes intra-thoraciques de l'homme, présente aussi des particularités qui nous semblent mériter une discussion.

CHAPITRE II

COMMENTAIRES ET DISCUSSION DE NOTRE OBSERVATION

DANS LE CADRE DES CHORIO-CARCINOMES INTRA-THORACIQUES DE

L'HOMME

L'observation que nous avons rapportée concerne un chorio-carcinome intra-pulmonaire chez un homme : nous pouvons donc considérer qu'il s'agit d'une forme métastatique.

En effet dans le cadre des chorio-carcinomes intra-thoraciques chez l'homme, deux formes anatomo-topographiques sont à séparer d'emblée:

a) Les chorio-carcinomes intra-pulmonaires, presque toujours secondaires, de structure exclusivement trophoblastique, et représentant plus de 75 % des formes thoraciques.

b) Les chorio-carcinomes intra-médiastinaux, le plus souvent primitifs, de structure dysembryoplastique complexe où l'élément trophoblastique n'est que l'une des composantes. Ils sont propres au sexe masculin chez qui ils représentent la variété la moins rare des chorio-carcinomes extra-génitaux. Ils ne constituent qu'un peu moins de 22 % des formes thoraciques.

LE TERRAIN

Notre malade avait 67 ans lorsque sont apparus les premiers symptômes. C'est là un âge très avancé pour ce type de tumeurs.

Ce sont en effet des affections de l'homme jeune : la moitié des cas se manifestant statistiquement entre 20 et 29 ans, près de 75 % des cas entre 20 et 40 ans, l'âge moyen étant autour de 30 ans.

D'une façon générale, les formes médiastinales apparaissent un peu plus précocement que les formes pulmonaires, l'âge moyen étant de 26 ans contre 32 ans.

Cependant, des observations ont été publiées à des âges beaucoup plus extrêmes :

Tel le cas rapporté par MM. BROUET, TRIBOULET, LEFEBVRE et BACH en 1946 et qui concerne un jeune garçon de 15 ans.

Il s'agit d'un chorio-carcinome médiastinal. Le début clinique se situe en septembre 1944, par l'apparition chez ce jeune homme de 15 ans de dyspnée accompagnée de violentes douleurs thoraciques et d'une altération de l'état général.

Les radiographies faites alors montrent une opacité latéro-médiastinale droite, dense et homogène.

7 mois plus tard, en mai 1945, la masse a doublé de volume, ses bords sont nets mais bosselés, elle paraît appendue au médiastin supérieur et occupe l'étage moyen du médiastin antérieur, immédiatement en arrière du sternum.

On évoque alors la possibilité d'un dysembryome hétéroplastique et on envisage une intervention mais celle-ci est refusée par la famille du malade. En quelques mois, l'état général va s'aggraver et de nouveaux symptômes vont apparaître ; un amaigrissement important, de la fièvre, un épanchement pleural droit volumineux, hémorragique, enfin apparaît en septembre 1945 une gynécomastie bilatérale.

- Cliniquement il existe une atrophie testiculaire nette avec aspect hypogonadique du sujet.

- Une réaction d'Asheim Zondek dans le sang est fortement positive.

- Il existe une discrète hyperleucocytose à 15000 sans anémie.

- Une bronchoscopie pratiquée ne montre qu'un refoulement bronchique extrinsèque.

A cette date (septembre 1945) la radiographie thoracique montre :

- la masse médiastinale a encore nettement augmenté de volume ;
- Enfin il existe quatre nodules métastatiques de taille variable l'un au sommet du poumon droit, trois dans le poumon gauche.

Finalement le malade meurt en octobre 1945, soit 13 mois après le début clinique, dans un tableau de cachexie hyperthermique et d'asphyxie.

A l'autre extrême, des chorio-carcinomes thoraciques ont été observés, bien que rarement, au-delà de 65 ans :

- Une forme pulmonaire chez un homme de 70 ans
- Une forme médiastinale chez un homme de 72 ans (KRASSNANSKAIA).

LES CIRCONSTANCES D'APPARITION

En ce qui concerne notre malade, aucun antécédent pathologique n'a pu être retenu et la tumeur primitive n'a pu être découverte. C'est là une éventualité qui est loin d'être exceptionnelle.

1) Dans le cadre des antécédents individuels, certains faits ont parfois été retenus :

- un traumatisme testiculaire, mais il n'est en général que l'occasion de découvrir une tumeur qui préexistait.
- Des antécédents d'orchite ont parfois été mis en cause dans la mesure où ils peuvent avoir entraîné une atrophie des tubes séminifères.
- L'existence d'un embryome apparemment bénin et immuable, du testicule a parfois été retenue.

Mais en réalité, aucun de ces antécédents n'a pu être retrouvé de façon suffisamment constante pour qu'on puisse lui attribuer une signification.

Les chorio-carcinomes semblent bien se développer chez des hommes jusqu'alors en bonne santé et sans antécédents particuliers.

2) L'existence, et surtout la connaissance de la tumeur primitive n'est pas non plus constante. Peut-être cependant la vérification anatomique du malade nous eut-elle permis de la retrouver.

a) Cette tumeur primitive est testiculaire dans un peu plus de la moitié des cas :

- elle est parfois déjà connue, ayant nécessité une orchidectomie.
- Elle peut aussi être découverte à l'examen génital lors de l'apparition de localisations thoraciques chorio-carcinomateuses.
- Enfin elle peut n'être retrouvée qu'à postériori, lors de l'analyse histologique en coupe sériées des deux testicules prélevés à l'autopsie.

Ses dimensions peuvent en effet être très réduites, de l'ordre de 1 mm de diamètre. La tumeur testiculaire est de toutes façons rarement de dimensions importantes : il s'agit le plus souvent d'un petit noyau où coexistent des éléments trophoblastiques et des éléments dysembryoplastiques tératomateux.

On a même pu rapprocher de ces noyaux chorio-carcinomateux intra-testiculaires, de simples cicatrices minimales et non caractéristiques, celles-ci ayant été trouvées, en l'absence de tout autre tumeur, dans quelques cas de chorio-carcinomes pulmonaires. Cette hypothèse est cependant à peu près abandonnée actuellement.

b) Les tumeurs primitives extragénitales groupent environ 40 % des cas.

Cette tumeur primitive est rarement évidente, sauf dans le cas d'un dysembryome hétéroplastique du médiastin ayant métastasé aux poumons.

Le plus souvent, elle n'est donc retrouvée qu'à l'autopsie : il s'agit en général d'un chorio-carcinome ou d'un dysembryome de la région rétro-péritonéale de la vessie ou de l'épiphyse.

LA SYMPTOMATOLOGIE

Les symptômes des chorio-carcinomes thoraciques ont pu être considérés comme évocateurs du fait même de leur disparité. Ils sont en fait variables, plusieurs signes pouvant manquer tout au long de l'évolution, ou certains n'apparaissant qu'assez tardivement ; c'est le cas de notre malade chez qui le diagnostic n'a pu être porté que lors de la 2ème hospitalisation, soit près d'un an après le début clinique.

Lorsqu'il est au complet, ce tableau groupe quatre symptômes principaux :

- Le syndrome médiastino-pulmonaire ou pulmonaire seulement, syndrome local.
- Le syndrome général
- Le syndrome extra-thoracique lié à la tumeur primitive et à d'éventuelles autres métastases.
- Le syndrome endocrinien enfin, essentiel car immédiatement évocateur de chorio-carcinome.

1) Le syndrome thoracique

Dans notre observation, le début s'est fait par un épanchement pleural absolument isolé, ce qui est rare. D'autres signes sont apparus après plusieurs mois, mais certains symptômes, fréquents au cours des chorio-carcinomes pulmonaires ont manqué jusqu'à la fin.

A) Dans la forme pulmonaire

a) Les signes cliniques sont essentiellement :

- les hémoptysies, signe le plus fréquent, rencontré dans près d'un tiers des cas, réalisent souvent le symptôme d'alarme. Elles sont rarement abondantes, mais répétées parfois quotidiennement ; elles témoignent de l'importante vascularisation de ces tumeurs. Elles ont fait totalement défaut chez notre malade.

- Les douleurs thoraciques sont retrouvées dans un peu moins d'un cas sur cinq. Elles sont à peu près impossibles à systématiser tant dans leur type, point de côté précis brutal ou douleur sourde, que dans leur siège, très variable. Dans le cas que nous avons rapporté, la douleur thoracique a d'abord été la traduction de l'épanchement pleural puis, lorsque sont apparues les métastases pulmonaires les douleurs sont devenues plus vagues et intermittentes.

- La dyspnée s'observe dans un cas sur six environ. Elle peut être permanente ou paroxystique, accompagnée ou non de cyanose et peut réaliser, en phase terminale un syndrome de grande insuffisance respiratoire.

- La toux est rencontrée dans la même proportion, en général quinteuse et pénible, ramenant une expectoration banale ou striée de sang.

- L'existence d'un épanchement pleural n'est pas exceptionnelle au cours de l'évolution et en tous cas très fréquente en phase terminale et retrouvée très couramment alors à l'autopsie. Le plus souvent il s'agit d'un épanchement hémorragique mais l'épanchement simplement citrin comme dans le cas de notre malade ne contre-dit en rien le diagnostic.

- L'existence d'un pneumothorax a été décrite, mais à titre tout à fait exceptionnel. (BENDA, AUBIN, 1960).

- Par contre, il n'a jamais été décrit, au cours de l'évolution des chorio-carcinomes pulmonaires d'hippocratisme digital ou d'ostéopathie hypertrophante pneumique. On a voulu expliquer cette absence par la rapidité d'évolution de ces tumeurs mais ceci semble peu probable puisque dans l'évolution de néoplasmes bronchiques l'apparition d'hippocratisme digital peut se faire en quelques semaines.

Le caractère peu évocateur de ces symptômes thoraciques lorsqu'ils sont isolés, en l'absence de tumeur testiculaire ou de syndrome endocrinien, fait qu'ils peuvent parfois poser de difficiles problèmes diagnostiques surtout avec la tuberculose pulmonaire broncho-pneumonique et avec un carcinome métastatique d'origine inconnue.

b) Les signes radiologiques

Les images des chorio-épithéliomes intra-thoraciques sont des plus variées :

- Les plus habituelles et les plus caractéristiques consistent en opacités multiples, arrondies, denses et homogènes, de taille inégale, réparties de façon bilatérale mais non toujours symétriques. Ces opacités sont bien séparées les unes des autres ; certaines ont des contours flous donnant à l'ensemble un aspect cotonneux.

- Plus rarement il s'agit d'un très petit nombre de nodules unilatéraux, voire d'une seule métastase tout au long de l'évolution. Dans ce cas, la masse est en général volumineuse, de plus de 10 cm de diamètre, dense, homogène à bords nets et bien tracés.

Dans le cas de notre malade, il s'agissait, et ceci est donc relativement rare, de nodules assez nombreux, mais strictement unilatéraux. C'est également le cas du malade dont l'observation est rapportée par MM; GUICHARD, CABANNE, LARBRE, BONNET, 1953 chez qui il n'existait que deux gros nodules dans le poumon gauche, et que nous rappelons ici brièvement :

Il s'agit d'un homme de 55 ans qui présente assez brutalement en janvier 1951 :

Une douleur thoracique gauche, sourde, intense, gênant la respiration, accompagnée de toux sèche.

Un amaigrissement.

Parallèlement des signes immédiatement évocateurs apparaissent:

Une féminisation du timbre de la voix.

Une gynécomastie bilatérale

A l'examen clinique les testicules sont normaux.

L'examen radiologique pratiqué alors montre une importante opacité pulmonaire gauche, s'étendant de la silhouette cardiaque sur laquelle elle empiète, à la paroi thoracique sur une hauteur de plus de 10 cm. Cette opacité est dense, homogène, bien limitée, faite en réalité de la superposition de deux masses tumorales.

A cette image s'associe un comblement du cul-de-sac pleural.

Au point de vue biologique à ce moment :

- l'hémogramme est normal
- Les F.S.H. sont augmentées
- La recherche de prolanurie n'a pas été faite.

L'intervention est décidée et une pneumonectomie gauche est faite 7 mois environ après le début clinique, un mois après l'hospitalisation.

La tumeur est faite de deux grosses masses siégeant dans le lobe supérieur et le lobe inférieur gauche, molles, friables, hémorragiques.

En post-opératoire, il existe une prolanurie discrète qui diminuera dans les mois suivants. L'état général s'améliore, la voix redevient normale, le malade se considère comme guéri.

Cette rémission va durer 18 mois, puisqu'en mars 1953 apparaissent des troubles digestifs : douleurs épigastriques, constipation avec amaigrissement et cachexie rapide.

La gynécomastie réapparaît. La prolanurie B à ce moment est à 28.000 U.I. par litre.

Au point de vue pulmonaire apparaît un épanchement pleural gauche séro-fibrineux. Une bronchoscopie pratiquée alors est normale.

Le malade décède en juillet 1953, soit 36 mois après le début clinique, 24 mois après l'intervention.

A l'autopsie, on trouve de multiples nodules métastatiques rougeâtres et grisâtres dans le poumon droit. L'étude histologique confirmera qu'il s'agit de tissu trophoblastique malin. Il existe en outre des métastases dans le médiastin, le diaphragme, les surrénales, les ganglions lymphatiques. La glande mammaire est en état d'hyperplasie adénomateuse simple.

Enfin, à l'examen histologique est découvert un micro-nodule testiculaire chorio-carcinomateux.

- A l'opposé, les formes micro-nodulaires, voire miliaires sont rares également et ont en général été considérées comme des formes tout à fait initiales, la confluence et l'accroissement des nodules se faisant peu à peu vers l'aspect le plus typique.

- Les images associées, en dehors des épanchements pleuraux assez fréquents sont relativement rares, qu'il s'agisse d'image de condensation lobaire ou segmentaire de type atélectasique ou d'image ganglionnaire latéro-trachéale.

Quoiqu'il en soit, l'aspect radiologique dépend étroitement du stade évolutif, les nodules s'accroissent très rapidement, donnant parfois des modifications de l'image radiologique d'un jour à l'autre.

b) Les signes bronchoscopiques.

Ils ont été assez rarement étudiés et, dans les quelques cas où une bronchoscopie a été pratiquée, elle n'a tout au plus révélé qu'une compression extrinsèque.

L'étude cytologique des sécrétions bronchiques recueillies par aspiration lors de la bronchoscopie a également presque toujours été décevante.

C'est en particulier ce qui s'est passé dans le cas de notre malade : la bronchoscopie n'a pratiquement rien apporté.

B) Dans la forme médiastinale

a) Les signes cliniques sont ceux de toute tumeur du médiastin antérieur :

- Les douleurs sont ici au premier plan, rencontrées dans les deux tiers des cas, souvent inaugurales, pénibles et très tenaces.
- La dyspnée accompagne en général ces douleurs.
- La toux et les hémoptysies sont un peu moins fréquentes et traduisent en général un envahissement pulmonaire.
- A plus ou moins brève échéance apparaît un grand syndrome de compression médiastinale avec compression de la veine cave supérieure.
- L'épanchement pleural est moins fréquent que dans les formes pulmonaires.
- Quant aux signes physiques ils sont le plus souvent pauvres et réduits à une zone mate antérieure plus ou moins étendue.

b) Les signes radiologiques.

L'image tumorale se présente comme une opacité dense et homogène, de dimensions souvent très importantes et rapidement croissantes, à limites nettes, convexes, plus ou moins lobulées. Cette masse siège pratiquement toujours dans le médiastin antérieur. Un seul cas de masse siégeant dans le médiastin postérieur a été rapporté. (J.L. RIOPELLE).

La tumeur médiastinale peut envahir le parenchyme pulmonaire, réalisant un véritable bloc médiastino-pulmonaire. Elle peut aussi métastasier par voie sanguine : à l'opacité médiastinale s'associent alors des nodules multiples intra-pulmonaires typiques.

2) Le syndrome général

Chez notre malade l'atteinte de l'état général s'est faite en deux temps, parallèlement à tous les signes cliniques, si lors de la première hospitalisation l'état général fut relativement conservé, on nota cependant une asthénie précoce et assez intense. Et quelques mois plus tard l'amaigrissement et

l'asthénie furent avec la gynécomastie les premiers signes qui inquiétèrent le malade. Par la suite, l'état général devait rapidement s'aggraver, évolution classique dans les chorio-carcinomes pulmonaires.

En effet, dans près de la moitié des cas, plus peut-être dans les formes médiastinales que dans les formes pulmonaires, l'état général est atteint de façon intense et précoce. L'amaigrissement en particulier est parfois le premier signe. Il s'accompagne souvent d'une asthénie profonde, d'anorexie, voire de vomissements.

- L'allure de la courbe thermique est variable : une fébricule est fréquente, même en dehors de toute infection. Par contre les formes hyperthermiques ne se voient en général qu'au stade terminal.

- Allant de pair avec cette atteinte de l'état général, les perturbations hématologiques sont assez fréquentes sans cependant présenter de caractère très évocateur.

Elles sont faites de :

- Hyperleucocytose modérée, entre 10.000 et 20.000 par MM3, retrouvée dans environ 1 cas sur 5 et ceci, comme la fièvre, indépendamment de tout incident infectieux. Cette hyperleucocytose s'accompagne presque toujours de polynucléose au-dessus de 70 %.

- L'anémie inférieure à 4.000.000 hématies par mm3 est plus rare. Lorsqu'elle existe elle est en général attribuée aux hémoptysies répétées.

- L'augmentation de la vitesse de sédimentation globulaire est assez inconstante, fait étonnant au cours des néoplasies, son absence n'élimine donc pas formellement le diagnostic.

3) Le syndrome extra-thoracique

Il peut être totalement absent si, d'une part la tumeur primitive est méconnue, et, si, d'autre part, il n'existe pas d'autre métastase que pulmonaire.

Ainsi, chez notre malade il fit entièrement défaut pendant presque toute l'évolution : ce n'est que tout à fait à la fin qu'apparurent des douleurs radiculaires des membres inférieurs évoquant une métastase peut-être rachidienne. Ce syndrome extra-thoracique est en effet dû à la tumeur primitive et à la généralisation cancéreuse :

- La tumeur testiculaire primitive a été retrouvée cliniquement dans les deux tiers des chorio-carcinomes intra-thoraciques et uniquement dans les formes pulmonaires.

Il s'agit le plus souvent d'une masse de petit volume, unilatérale, apparue insidieusement. Elle est parfois quelque peu douloureuse. Sa consistance est dure, homogène, régulière. Cette tumeur a parfois été découverte par le malade lui-même avant l'apparition des manifestations thoraciques. Souvent aussi elle n'est reconnue qu'à l'examen génital systématique lors de tout processus métastatique pulmonaire. Parfois enfin, elle a nécessité dans les mois précédents une orchidectomie.

La tumeur testiculaire est le plus souvent isolée : épидидyme et vaginale sont intacts. Il n'existe pas d'hydrocèle ni d'élément infectieux évoquant une orchi-épididymite aiguë ou sub-aiguë. Les voies génitales hautes, prostate et vésicules séminales apparaissent normales au toucher rectal.

- Les autres manifestations extra-thoraciques dépendent de l'extension métastatique. Elles peuvent d'ailleurs être inaugurales et résumer pendant un certain temps le tableau clinique. On conçoit alors les problèmes diagnostiques ardues qu'elles peuvent poser.

Les plus fréquentes sont les localisations abdominales : masse épigastrique ou lombaire accompagnée de douleurs importantes et traduisant en général l'atteinte des ganglions péri-aortiques, du foie, de la rate ou des reins.

A un stade le plus souvent pré-terminal peuvent apparaître une hépatomégalie et un ictère.

D'autres cas ont été décrits, représentant autant de formes cliniques particulières :

- Un grand syndrome d'insuffisance surrénale (R. KOURILSKY)
- Un syndrome péritonéal aigu correspondant à l'ulcération hémorragique d'un nodule hépatique (SHLIMOVITZ).
- Des formes à prédominance neurologique, psychiques. Des formes ganglionnaires, osseuses, musculaires, en fait rares.

4) Le syndrome endocrinien

Il est essentiel et évocateur lorsqu'il existe dans sa forme complète. C'est ce syndrome qui a permis, dans l'observation que nous avons rapportée, d'évoquer puis de confirmer le diagnostic.

Mais il peut être dissocié ou même manquer totalement, ce qui est plus rare : c'est pourtant le cas de l'observation que rapportent M.M. KOURILSKY R., KOURILSKY S., MAFART Y., LEVAME M., MANSOUR N.F., PIERON R. :

Il s'agit d'un homme de 34 ans ; le début clinique de la maladie remonte à 1969 par des crachats hémoptoïques et une altération de l'état général, sans aucun autre signe. Devant l'absence de signes radiologiques pulmonaires et les bacilloscopies négatives, on conclut à un saignement par irritation pharyngo-laryngée chez un grand fumeur.

Quelques mois plus tard, le malade est pris d'une violente douleur thoracique ; il est alors hospitalisé à DAKAR où il se trouve.

Il est fébrile, se plaint de l'hémithorax droit mais à part une diminution du murmure vésiculaire à droite, l'examen clinique est normal.

Radiologiquement, il existe une image cavitaire axillaire droite.

Après de nombreux examens et en particulier devant l'absence de bacilles de Koch, on conclut au diagnostic d'aspergillome pulmonaire.

L'état du malade est stationnaire jusqu'en janvier 1961 date à laquelle apparaît un grand syndrome d'insuffisance surrénale qui régresse sous traitement. Mais l'aspect radiologique se modifie, l'image cavitaire augmente et un nodule sous-claviculaire gauche apparaît.

Enfin le malade rejette un jour dans son expectoration un petit fragment solide où l'examen révélera la présence de cellules tumorales non identifiées. Il est alors, fin février 1961, transféré à SAINT ANTOINE, dans le Service du Professeur KOURILSKY.

Les investigations sont reprises, le diagnostic d'aspergillome rejeté et finalement une intervention est décidée en mai 1961 : elle ramène une volumineuse tumeur de 12 cm de diamètre nécrotique et hémorragique, que l'examen histologique va montrer comme étant de nature chorio-carcinomeuse.

En post-opératoire, l'état du malade s'aggrave assez rapidement, une masse épigastrique apparaît ainsi qu'un ictère conjonctival.

Un dosage des prolans fait à ce moment est normal : moins de 5 unités Zondek par litre pour le prolan A et de 3 unités Hinglais pour le prolan B.

L'autopsie va montrer : épanchement pleural droit abondant, séro-hémorragique.

de nombreuses et volumineuses masses dans
les mésos péritonéaux

dans le poumon gauche quatre petits nodules
tumoraux.

à l'emplacement des surrénales, deux grosses
masses tumorales et une autre au niveau du dôme vésical.

Enfin au niveau du cerveau, il existe un nodule
métastatique dans le lobe pariétal droit.

Les testicules sont normaux.

L'examen histologique retrouvera partout les mêmes anomalies histologiques et conclue finalement à un trophomésoblastome, c'est à dire à une forme très immature de trophoblastome. Il faut cependant remarquer que dans cette observation il n'a certes jamais existé de syndrome clinique de féminisation, mais l'étude du syndrome biologique hormonal, dosage des prolans, n'a été faite qu'après exérèse chirurgicale du chorio-carcinome pulmonaire ; or plusieurs auteurs sont d'accord pour admettre que l'exérèse d'une métastase pulmonaire, si elle ne modifie guère l'évolution clinique est cependant susceptible de faire régresser rapidement et de façon importante le syndrome endocrinohormonal. Il n'est donc pas impossible d'imaginer qu'un dosage des prolans fait avant l'intervention ait pu montrer des chiffres beaucoup plus significatifs. Mais, même dans ce cas, le syndrome endocrinien chez ce malade a été dissocié. En effet, typiquement ce syndrome groupe trois ordres de signes dont aucun pris séparément n'est rigoureusement spécifique des chorio-carcinomes, pouvant être rencontrés en particulier dans des dysembryomes non trophoblastiques, mais qui sont néanmoins d'un intérêt pratique considérable. Ce sont :

- La gynécomastie
- L'atrophie testiculaire
- La présence dans le sang et les urines d'hormones gonadotropes.

Il s'agit donc d'un syndrome de féminisation.

a) La gynécomastie :

Elle est constatée dans un peu plus d'un tiers des cas de chorio-carcinomes thoraciques, plus souvent dans les formes médiastinales que dans les formes pulmonaires. Pour la plupart des auteurs, elle est contemporaine de l'extension métastatique, ce qui explique qu'on la rencontre assez peu souvent dans les chorio-carcinomes testiculaires avant les métastases.

Elle se présente schématiquement sous trois formes qui peuvent correspondre à des stades évolutifs :

- la simple surcharge graisseuse, de valeur discutable puisque il n'existe en fait aucun signe histologique d'hypertrophie glandulaire.

- L'hypertrophie glandulaire est beaucoup plus valable : elle donne à la glande une consistance particulière typique, grenue, attribuable à l'hyperplasie des canaux galactophores qui se ramifient et se groupent en acini et à l'hypertrophie du tissu conjonctif interstitiel. Elle constitue donc une formation adénomateuse.

- La gynécomastie sécrétante est plus rare mais hautement évocatrice : aux modifications cliniques et histologiques de la forme précédente s'ajoute une sécrétion, parfois spontanée, parfois obtenue seulement à la pression, de liquide épais, collant, blanc jaunâtre, rappelant l'aspect du colostium.

Le mode d'apparition de la gynécomastie est variable, typiquement uni puis bilatérale, en fait souvent bilatérale d'emblée ; ce fut le cas chez notre malade.

Elle est fréquemment douloureuse, en tous cas sensible à la pression et amène presque toujours le malade à consulter, pour peu qu'elle soit inaugurale, car elle inquiète. Mais elle peut manquer totalement au cours de l'évolution d'un chorio-carcinome, même lorsqu'il existe une prolanurie ; elle ne semble en effet pas dépendre absolument du même processus hormonal que la prolanurie.

Par ailleurs, elle n'est pas, chez l'homme, le fait des seuls chorio-carcinomes : on sait en effet, qu'une gynécomastie peut se développer au cours de divers syndromes endocriniens hypophysaires surrénaliens ou gonadiques au cours de certaines atteintes du système nerveux central, et lors de certains traitements, par la chlorpromazine entre autres. Enfin, on l'observe parfois dans les cas de séminomes ou de dysembryomes testiculaires.

Elle ne conserve pas moins un intérêt diagnostique considérable, car elle impose l'examen génital et le bilan hormonal qui compléteront le diagnostic.

b) L'atrophie testiculaire.

Elle n'est pas fréquente cliniquement : 1 cas sur 6. Mais d'après la plupart des auteurs elle serait au moins deux fois plus fréquente histologiquement. Lorsqu'elle existe elle est en général bilatérale et symétrique : le volume des testicules est diminué, leur consistance modifiée, leur sensibilité diminuée également.

Histologiquement il s'agit toujours d'atrophie diffuse portant sur les tubes séminifères qui tendent à s'hyaliniser et à se fondre dans des formations fibreuses. On note une hyperplasie des cellules de Leydig, parfois même des cellules de Sertoli. Parallèlement la spermatogénèse est considérablement diminuée, voire nulle.

Mais l'atrophie testiculaire non plus n'est pas constante et en outre on peut la retrouver dans d'autres syndromes chez l'homme : syndromes endocriniens divers, tumeurs testiculaires, dysembryome non trophoblastiques. Il faut cependant remarquer que lorsqu'elle existe au cours d'un chorio-carcinome thoracique, elle est remarquablement isolée, contrairement à ce qui se voit dans nombre de syndromes endocriniens. En effet elle ne s'accompagne d'aucune modification des caractères sexuels secondaires, si ce n'est parfois une féminisation du timbre vocal, ni d'aucune atteinte des capacités génitales.

En fait, l'atrophie testiculaire est certainement le moins fréquent, et le moins significatif des signes endocrino-hormonaux du chorio-carcinome.

Le signe essentiel est finalement la prolanurie.

c) La prolanurie, c'est à dire la présence d'hormones gonadotropes dans le sang, les urines, le liquide céphalo-rachidien, reste le signe biologique capital des chorio-carcinomes de l'homme qu'ils soient thoraciques ou non.

Cette sécrétion d'hormones gonadotropes est retrouvée, dans plus de 85 % des cas, tout au moins à un stade avancé de l'évolution. Cette notion implique des recherches répétées de prolans lorsqu'on suspecte un chorio-carcinome. On admet en général que la quantité d'hormones gonadotropes est directement en rapport avec la masse de tissu chorio-carcinomateux en

activité. Des quantités considérables d'hormones ont d'ailleurs été retrouvées lors de l'analyse de masses trophoblastiques prélevées chirurgicalement. D'où l'intérêt des dosages. Mais la seule existence d'une prolanurie chez l'homme est pathologique et significative.

Cependant, on peut ainsi comprendre la disparition de la prolanurie après exérèse chirurgicale, et de même, admettre que sa réapparition constitue la traduction d'une reprise du processus métastatique.

De toutes façons, il est essentiel en matière de dosage de distinguer :

- La prolanurie A, souvent importante, mais non caractéristique des tumeurs trophoblastiques, puisqu'on la rencontre dans d'autres processus tumoraux, les séminomes en particulier.

- La prolanurie B qui, sans être absolument pathognomonique constitue l'argument fondamental pour le diagnostic de chorio-carcinome chez l'homme.

Le choix des unités de dosage a fait l'objet de nombreuses discussions : mais il semble actuellement que l'unanimité soit faite pour considérer comme seules valables, car correspondant à une échelle de référence expérimentalement fondée - l'unité rat Zondek pour le prolan A.

- l'unité Hinglais ou unité lapine pour le prolan B.

Ceci implique le rejet de tout système d'unité biologique ou immunologique obtenu par interpolation, c'est-à-dire de ce qui avait été tenté avec le système des unités internationales.

Dans ces conditions, pour le prolan B et en prenant comme unité l'unité-lapine on admet comme fréquents au cours des chorio-carcinomes des chiffres allant de 100 à 500 unités. Mais des chiffres entre 50 et 100 unités ont déjà beaucoup de valeur et, à l'inverse des chiffres beaucoup plus importants (jusqu'à 500.000 voire 1 million d'unités) ont été constatés, surtout au stade terminal de grande diffusion métastatique.

En fait, comme nous l'avons déjà dit, la seule constatation d'une prolaurie B chez l'homme, même minime, doit faire envisager le diagnostic de chorio-carcinome.

Dans le cas de notre malade, il est évident qu'un chiffre de 100 unités-Hinglais de prolan B nous permettait d'affirmer le diagnostic.

A côté des hormones gonadotropes, d'autres hormones ont été dosées chez l'homme lors de l'évolution de chorio-carcinomes : l'augmentation de leur élimination urinaire, encore qu'assez fréquente, n'a qu'un intérêt limité : c'est le cas des oestrogènes, de la F.S.H. du prégnandiol.

A côté de ces principaux syndromes cliniques et biologiques, les chorio-carcinomes sont remarquables par leur évolution.

L'EVOLUTION

Elle est en effet constamment fatale et ceci dans des délais brefs : près de la moitié des malades atteints de chorio-carcinomes thoraciques décèdent moins de trois mois après le début clinique ; les 2/3 décèdent avant 6 mois ; moins d'un malade sur 6 vit plus de 18 mois.

La durée moyenne d'évolution est de 8 mois, les délais de survie les plus prolongés ne dépassant pas 3 ans.

Notre malade se range à ce point de vue tout à fait dans la moyenne puisqu'il est décédé 14 mois après le début clinique. Mais ce cas est pourtant particulier dans la mesure où le malade a connu une rémission de 9 mois environ, pendant laquelle il était en très bon état général, sans le moindre signe clinique ou radiologique.

Or une telle rémission est tout à fait exceptionnelle au cours des chorio-carcinomes thoraciques de l'homme, contrairement à ce qui se passe chez la femme où la régression spontanée des métastases pulmonaires est relativement fréquente.

Chez l'homme les seules rémissions obtenues sont post-chirurgicales, encore sont-elles souvent très brèves.

La mort survient dans un tableau variable : parfois le fait d'une extension métastatique, au cerveau, au foie, ou d'une complication broncho-pulmonaire : oedème aigu du poumon, insuffisance respiratoire aiguë.

Plus souvent encore elle est due à une généralisation métastatique et à une cachexie cancéreuse à marche rapide, ce qui fut le cas de notre malade.

TRAITEMENT

Jusqu'à présent, aucune thérapeutique n'est parvenue à modifier l'issue fatale des chorio-carcinomes thoraciques de l'homme.

Certains traitements sont parvenus à faire provisoirement régresser quelques signes, mais sont finalement à plus ou moins brève échéance des échecs.

Nous allons donc envisager quelles sont les diverses thérapeutiques proposées et, malgré l'échec de toutes, quels sont leurs principaux inconvénients et leur avantages.

1) Tout traitement préventif paraît jusqu'à nouvel ordre inutile : même l'exérèse chirurgicale précoce d'un chorio-carcinome testiculaire, suivie au besoin de radiothérapie, n'empêche pas l'apparition rapide (il s'agit de quelques semaines ou mois) de métastases.

2) La radiothérapie tentée sur ces métastases a toujours été inefficace.

3) L'exérèse chirurgicale d'une masse pulmonaire unique et apparemment isolée a été tentée : elle a toujours été suivie, à brève échéance d'une reprise évolutive avec efflorescence de nombreux nodules métastatiques intra-pulmonaires, et de généralisation cancéreuse ; la plus longue survie ainsi obtenue par MM. GUICHARD et CABANNE dont nous avons rappelé l'observation : elle est de 2 ans.

Quant aux formes médiastinales elles relèvent rarement de la chirurgie, l'extirpation de la tumeur étant en général impossible. Quoiqu'il en soit l'exérèse chirurgicale reste à tenter si elle est possible, dans les cas en particulier où le diagnostic est incertain.

4) La chimiothérapie reste un des traitements les plus utilisés actuellement.

Si l'on n'utilisait guère il y a quelques années que la cyclophosphamide, on tend de plus en plus maintenant à entreprendre des polychimiothérapies complexes associant 3 à 6 produits antimétaboliques. Les plus couramment employés et qui semblent peut-être les plus actifs sont la VINCALEUCOBLASTINE alcaloïde de la pervenche, l'actinomycine et le méthotrexate.

En ce qui concerne l'action de la chimiothérapie : elle est souvent nette et rapide sur la gynécomastie, voire sur la tumeur testiculaire primitive lorsque celle-ci existe. Mais elle est presque nulle sur les localisations pulmonaires ou médiastinales et ne retarde que bien peu l'évolution vers la généralisation.

En outre, ces thérapeutiques ne sont pas sans inconvénients : elles sont parfois très mal supportées sur le plan clinique par le malade chez qui elles peuvent provoquer soit de grands accès hyperthermiques, soit de véritables états de choc. C'est ce qui fut observé chez notre malade. Elles peuvent aussi être mal tolérées sur le plan hématologique : tous les produits utilisés étant en effet cytotoxiques sont susceptibles d'entraîner des agranulocytoses, voire des aplasies médullaires dont on connaît la gravité.

Tout ceci fait que l'on est parfois amené à interrompre le traitement avant même que le moindre résultat positif ait pu être obtenu.

5) Les freinateurs hypophysaires du type de la para-oxypropio-phénone ou H 265 ont été essayés, mais, si de très relatifs succès ont été constatés sur des métastases pulmonaires d'un chorio-carcinome post-molaire (PERRAULT, VIGNALON, ETIENNE) aucun résultat valable n'a été obtenu chez l'homme.

6) Les traitements oestrogéniques par Cycladiène, Distilbene, sont actuellement à l'étude et présentent un intérêt certain : leur action est à peu près constante sur le syndrome endocrino-hormonal : disparition de la gynécomastie, diminution de la prolanurie.

Ainsi notre malade vit en quelques jours de traitement par le Cycladiène, disparaître presque complètement sa gynécomastie.

Dans certains cas une diminution notable des nodules pulmonaires et une amélioration de l'état général ont même pu être obtenues. La thérapeutique oestrogénique a en outre l'avantage d'être parfaitement inoffensive et toujours bien supportée du malade, entraînant tout au plus des troubles digestifs mineurs. Mais l'action des oestrogènes a surtout été étudiée chez la femme (H. & M. INGLAIS). Or on sait que les métastases pulmonaires chez la femme de chorio-carcinomes post-molaires sont susceptibles de régression spontanée après hystérectomie. Il est donc difficile de déterminer le rôle exact d'une oestrogénothérapie et chez l'homme le nombre de chorio-carcinomes thoraciques traités par les oestrogènes est trop faible pour permettre une conclusion valable précisant un degré d'efficacité.

Au total, le traitement des chorio-carcinomes thoraciques chez l'homme apparaît donc jusqu'à présent comme extrêmement décevant, aucune thérapeutique n'ayant pu interrompre l'évolution vers la mort, de cette affection qui reste l'une des plus inexorables.

RESUME ET CONCLUSIONS

L'observation que nous rapportons est celle d'un chorio-carcinome intra-pulmonaire chez un homme.

Cette observation nous a semblé présenter un certain intérêt, du fait certes de la rareté de cette affection chez l'homme, mais aussi du fait de certaines particularités cliniques et évolutives rencontrées chez ce malade.

1) Il s'agissait d'un homme de 68 ans, ce qui est assez exceptionnel puisque le chorio-carcinome est une affection de l'homme jeune, 30 ans en moyenne.

2) La maladie a débuté par une pleurésie dont la nature néoplasique, mais non l'origine, a été rapidement prouvée. Or, si les atteintes pleurales sont très fréquentes en phase terminale, elles sont par contre rarement inaugurales et isolées.

3) Une rémission de plus de 8 mois s'est produite presque spontanément puisque l'on ne peut guère l'attribuer à la seule injection intra-pleurale de Cyclophosphamide et de Dépo-Médrol subie par le malade.

Ce n'est donc que presque un an après le début des troubles que le tableau s'est complété et s'est rapproché de la symptomatologie et de l'évolution habituelle des chorio-carcinomes intra-thoraciques de l'homme que nous avons rappelées.

En effet à ce moment, le diagnostic a pu être affirmé malgré quelques atypies :

a) l'absence d'hémoptysies tout au long de l'évolution.

b) l'unilatéralité des métastases pulmonaires.

Il existait alors deux éléments caractéristiques :

a) une gynécomastie bilatérale

b) une prolanurie B à 100 unités Hinglais, ce qui est, dans ce système d'unités actuellement admis par tous, suffisant pour affirmer un chorio-carcinome.

Enfin, l'évolution totale de la maladie a duré environ 13 mois, puisque le malade est décédé quelques mois après la reprise évolutive marquée par l'apparition de la gynécomastie et des métastases pulmonaires et ceci en dépit des thérapeutiques entreprises.

Nous ne pouvons que regretter encore de n'avoir eu aucune vérification anatomique qui nous eût peut-être permis de trouver d'autres métastases ou surtout la tumeur primitive. Mais le malade est reparti dans sa famille peu avant l'exitus.

Malgré l'absence, donc, de tout argument histologique, le tableau clinique et les dosages hormonaux permettent de considérer le diagnostic de chorio-carcinome intra-pulmonaire de l'homme, comme certain.

Ce cas nous a donc permis de tenter une étude clinique, biologique, histologique de cette affection, rare mais redoutable puisque tout recours aux thérapeutiques actuelles s'est jusqu'à présent avéré inefficace.

Vu, le Président de Thèse,

Vu, le Doyen de la Faculté,

R. KOURILSKY

G. BROUET

Vu, et Permis d'imprimer

Le Recteur de l'Académie de Paris

J. ROCHE

BIBLIOGRAPHIE

ARENDT J.

Le chorio-épithéliome de l'homme.
Fortschr. a. d. Geb d Roentgenstr. 1931.

BENDA, AUBIN

Un cas de chorio-épithélisme de l'homme à forme pulmonaire.
J. Fr. Méd. Chir. Thor. N° 3 Tome XIV 1960.

BROUET G., CHRETIEN J., MARCHE J., ROUSSEL G.

Chorio-épithéliome gestationnel intra-pulmonaire apparemment primitif.
Soc. Path. Resp. Jan. 1959.

BROUET G., CHRETIEN J., ROUSSEL G.

Les chorio-épithéliomes intra-thoraciques.
Expansion 1959.

BROUET G., TRIBOULET F., LEFEBVRE R., BACH Ch.

Dysembryome malin du médiastin et syndrome endocrinien associé.
Bull. Mem. Soc. Med. Hôp. Paris 1946 N° 37.

COURY Ch., CABANNE F.

Les chorio-carcinomes thoraciques chez l'homme.
J. Fr. Med. Chir. Thor. 1959.

GUICHARD A. et CABANNE F.

Contribution à l'étude des chorio-épithéliomes pulmonaires chez l'homme
et de leurs formes dites primitives.
J. Med. Lyon Avril 1953.

GUICHARD A., CABANNE F., LARBRE F., BONNET P.

A propos d'un chorio-épithéliome isolé du poumon chez un homme de 55 ans traité par pneumonectomie. Récidive et généralisation un an trois quarts après l'opération. Chorio-épithéliome isolé et latent du testicule avec calcosphérites.

Lyon Méd. 1954.

HINGLAIS H. et M.

Projet de nomenclature et classification du chorio-épithéliome.

C.R. Soc. 1952 N° 146.

HINGLAIS H. et M.

Faits nouveaux concernant le chorio-épithéliome malin post-molaire. Preuves biologiques de la généralisation métastatique constante d'emblée. Etude biologique des facteurs déterminants de malignité d'après l'analyse de la courbe du prolan B post-opératoire chez 14 femmes hystérectomisées pour chorio-épithéliome malin post-molaire. Presse Médicale 1952 N° 146.

HINGLAIS H. et M.

Action freinatrice des oestrogènes sur le trophoblastome.

Gyn. et obst. 52 1953.

HUGUENIN R., HINGLAIS H. et M. et ROUJEAU J.

Evolution d'un chorio-épithéliome de l'utérus sous surveillance hormonale. Influences thérapeutiques. Disparition transitoire des métastases pulmonaires.

Bull. Ass. Franç. pour l'étude du Cancer 1951.

KOURILSKY R., KOURILSKY S., MAFART Y., LEVAME M., MANSOUR N.P. et PIERON R.

Chorio-carcinome indifférencié extragénital à manifestations pulmonaires inaugurales et prédominantes chez un homme.

Sem. des Hôp. N° 23 Mai 1965.

KRASSNIANSKAIA P.V.

Etiologie des chorio-épithéliomes extra-génitaux chez l'homme.

Moskova Med. J. 1929.

NOVAK E.

Hydatiform mole and chorio-épithélioma.

A clin. and Path. Study. J.A.M.A. Juin 1922.

PERRAULT M., VIGNALOU J., ETIENNE M.

Chorio-épithéliome malin (métastases pulmonaires actives) traité avec des résultats satisfaisants cliniques, hormonaux et radiologiques, par le seul emploi d'un freinateur hypophysaire de synthèse la para-oxy-podio-phénone (corps H 365) pendant 6 mois.

Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris N° 23-24 1949.

RIOPELLE J.L.

Le chorio-épithéliome extragénital et ses relations avec un tératome latent du testicule.

L'union Médicale du Canada T. 77 N° 12 1948.

ROUSSEL L.

Contribution à l'étude des chorio-épithéliomes intra-thoraciques

(A propos d'une observation d'un chorio-épithéliome intra-pulmonaire métastatique chez une femme).

Thèse Paris 1955.

SHLIMOVITZ N. et VAN BROWN D.

Chorio-épithéliome extra-génital chez un homme.

Surgery Oct. 1950 N° 4.

YAMAGINWA et AL NAIKA

Case of chorio-carcinoma in a 67 years old man.

21-179-82 Jan 1968 Japan.

